

THÈSE

331

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean QUÉMENEUR

Né le 5 Juillet 1912 à Morlaix (Finistère)

Les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'autres troubles des glandes endocrines

Président : BENARD, Professeur

LIBRARY

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE
A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean QUÉMENEUR

Né le 5 Juillet 1912 à Morlaix (Finistère)

Les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'autres troubles des glandes endocrines

Président : BENARD, Professeur

IMPRIMERIE ARTISTIQUE MODERNE

A. LAPIED

24, rue Monsieur-le-Prince, VI^e

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULANGER .. Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREG (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARDParasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 M^{me} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.

GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{me} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
ERULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT'	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHEVALLIER..		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES..	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET..	
HUGULININ		MOURE	
LAROCHE (G.)..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIEDELIEVRE..			
SEZARY			
	MM.		
	ECALLE	} Clinique obstétricale	
	METZGER		
	PORTES		
	VIGNES		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 septembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*En témoignage de ma filiale affection
et de ma vive gratitude.*

A MES FRERES

A MA SŒUR

A MA BELLE-SŒUR

A MES AMIS

108706

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BENARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NANTES

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SOURDILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD

de l'Ecole de Médecine de Nantes

*Je suis heureux et fier d'avoir été
leur élève et leur garderai une pro-
fonde reconnaissance.*

INTRODUCTION

Il nous semble que certains retentissements de l'hyperthyroïdisme sur les glandes endocrines et inversement, par leur gravité, par les problèmes pathogéniques qu'ils soulèvent et par les traitements qu'ils comportent, exigent d'être envisagés dans leur ensemble.

Il existe beaucoup d'inconnues dans la physiologie du corps thyroïde et dans les inter-actions glandulaires, dont nous soupçonnons l'importance dans la pathogénie de ces syndromes.

L'association de l'hyperthyroïdisme avec d'autres maladies rend le diagnostic difficile, et le traitement à déterminer devient souvent très embarrassant.

En dehors de l'association de la thyroïde avec d'autres glandes endocrines, nous envisagerons également l'influence de l'hyperthyroïdisme sur certains troubles, dont la pathogénie reste encore obscure, mais qui découlent sûrement d'une atteinte endocrinienne comme les troubles des phanères, de la peau, et des os.

L'étude de l'inter-action glandulaire présente un intérêt capital, car les théories récentes ont pu servir de bases à certains essais thérapeutiques.

Nous ne nous occuperons pas de la description clinique de l'hyperthyroïdisme et de ses formes, suivant l'intensité des symptômes ou de ses variations suivant le

sexe, l'âge ou l'état physiologique du malade, qu'on peut trouver dans les traités de pathologie.

Ce qui nous intéresse, c'est l'inter-action endocrinienne, le syndrome pluriglandulaire en rapport avec l'hyperthyroïdisme.

Nous ne ferons que rappeler brièvement les tests biologiques qui nous renseignent sur la participation thyroïdienne, et insisterons surtout sur la pathogénie et le traitement de ces formes associés.

ETUDE CLINIQUE ET EXPERIMENTALE

Parmi les nombreux tests proposés pour nous renseigner sur la participation thyroïdienne, donc pour le diagnostic et le pronostic de l'hyperthyroïdisme, nous n'énumérerons que ceux qui sont les plus souvent utilisés.

Le plus constant et le mieux étudié est le test du métabolisme basal. Les deux écoles américaine et française ont montré son intérêt dans l'hyperthyroïdisme.

On admet, depuis les travaux de Marcel LABBÉ, qu'il y a hyperthyroïdisme toutes les fois que le métabolisme basal dépasse le chiffre de 20 % au-dessus de la normale. Entre 20 % et 50 %, il s'agit d'un hyperthyroïdisme modéré; enfin, au-dessus de 75 %, nous sommes en présence d'intoxication grave. Malheureusement, l'intensité des signes cliniques n'est pas toujours en rapport avec l'augmentation du métabolisme de base, et inversement. Toutefois, en pratique, on ne trouve presque jamais un hyperthyroïdisme sans élévation du métabolisme. L'interprétation devient délicate en présence de formes frustes où l'élévation du métabolisme se trouve au-dessous de plus 20 %.

D'autre part, certaines thyreotoxicoses ne retentissent que tardivement sur la fonction métabolique, alors que les signes cliniques sont déjà très nets.

Le test métabolique n'a peut-être pas, au point de vue diagnostic, une valeur absolue, mais sa valeur aug-

mente grâce à l'utilité de son étude au point de vue du pronostic et du traitement.

Ce test est précieux pour apprécier les résultats éloignés de la thyreidectomie. Il en est de même pour la conduite du traitement, il faut toujours tenir compte d'une élévation du métabolisme, même si les signes cliniques sont peu alarmants.

Un autre test, moins pratique et nécessitant des manipulations longues et complexes, est le test de l'iodémie. Plus récent que le métabolisme, il n'est pas encore rentré en France dans la pratique courante. Ce test est encore à l'étude, mais déjà nous avons quelques données dont nous pouvons profiter pour l'étude de l'hyperthyroïdisme.

Le taux de l'iodémie fait au micro-dosage avec la technique de PHILIPP et DAVIS est en moyenne de 12 γ % (γ équivalent à 0,0001 milligramme de l'iode). Or, dans les états basedowiens, il augmente de 22 à 27 γ .

Ce test présente une valeur, parce que, en dehors des affections thyroïdiennes, très peu de maladies retentissent sur l'iodémie, parmi ces dernières la leucémie, l'ostéite déformante et l'hypertension artérielle.

L'iodémie se compose de deux fractions : l'une non soluble dans l'alcool, organique, et une autre soluble dans l'alcool qui forme l'iode non organique. L'hyperiodémie s'accompagne chez les basedowiens d'une excrétion de l'iode par les urines.

Après le traitement par l'iode, on note une augmentation considérable de l'iodémie, mais cette augmentation porte exclusivement sur la fraction inorganique.

La fraction organique est diminuée, et probablement retenue dans la glande. C'est ainsi qu'on pourrait expliquer l'action favorable de l'iodothérapie dans l'hyperthyroïdisme.

Chez les malades thyroïdectémisés, on a pu constater l'abaissement de l'iodémie parallèle à l'abaissement du métabolisme basal.

Le dosage de l'iodémie permet également d'être appliqué pour apprécier les résultats opératoires éloignés; ainsi, par exemple, une élévation de l'iodémie après l'opération doit faire redouter un échec thérapeutique.

En définitif, la constatation d'une hyperiodémie nette est en faveur de l'hyperthyroïdisme.

D'autres auteurs ont cherché des tests qui ne présentent qu'un intérêt médiocre; en effet, ils ne sont nullement spécifiques, pouvant exister dans d'autres états pathologiques en dehors de l'hyperthyroïdisme. On ne peut les utiliser que pour confronter les résultats avec ceux du métabolisme basal et de l'iodémie.

Il nous semble inutile d'insister sur l'utilité des recherches du métabolisme et de l'iodémie, surtout dans les formes frustes ou atypiques de ces syndromes.

Parmi les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'interprétation discutée, nous décrirons d'abord celles qui s'accompagnent des manifestations cutanées ou des troubles des phanères.

Certains faits expérimentaux ont démontré que l'hyperthyroïdisme favorise les phénomènes d'anaphylaxie ou d'intolérance. Ces phénomènes se traduisent cliniquement d'une façon relativement fréquente par l'urticaire et le prurit. La thyreidectomie les fait souvent dis-

paraître en même temps que les autres signes d'hyperfonctionnement thyroïdien.

On a constaté au cours de l'hyperthyroïdisme les troubles de la pigmentation cutanée. Soit la dépigmentation, vitiligo, soit les hyperpigmentations en plaques sur la face, le cou, ou la région palpébrale. Cette hyperpigmentation rappelle quelquefois la mélanodermie addisonienne. Nous pouvons nous demander s'il ne s'agit pas dans ces cas de l'hyperthyroïdisme pur, ou d'une corrélation avec les surrénales. Faut-il y voir l'action indirecte de la sécrétion thyroïdienne s'exerçant par l'intermédiaire des surrénales?

Les troubles des phanères se manifestent par la friabilité des ongles et par la leuconychie fréquente. On trouve souvent la canitie précoce totale ou localisée (mèche basedowienne de SABOUREAUD). La chute des cheveux est très fréquente, parfois en plaques de pelade, rarement dépilation totale.

Expérimentalement, on a pu provoquer les mêmes troubles par l'hyperthyroidisation prolongée chez les Gallinacés. En clinique, le traitement de la thyroïde par les rayons X ou par une thyreidectomie a atténué ces phénomènes. On est en droit donc de soupçonner l'action endocrinienne de ces troubles dus surtout à l'hyperthyroïdisme associé aux surrénales, dans les phénomènes de la pigmentation.

L'influence de l'hyperthyroïdisme sur l'os se traduit par les troubles du métabolisme calcique. Alors que le taux du calcium dans le sang n'est pas influencé par l'hyperthyroïdisme, on peut constater dans 40 % à 50 %

une augmentation exagérée de l'excrétion du calcium par les urines.

Histologiquement, ASKANASY, TURNBALL et HUNTER ont trouvé une intense résorption osseuse, l'amincissement de la corticale et la disparition des canaux de HAVERS.

En clinique, ces troubles se traduisent par une douleur épiphysaire et diaphysaire. Les malades atteints de ces troubles viennent se plaindre de douleurs rhumatismales. Dans une atteinte plus grave de la décalcification, on a pu constater des déformations osseuses et même les fractures spontanées.

Le fait intéressant est à noter : ces troubles graves ne s'accompagnent pas d'une véritable thyreo-toxicose. Souvent un hyperthyroïdisme fruste s'accompagnant d'une petite élévation du métabolisme basal est à la base d'une décalcification accusée.

En présence d'un malade qui est atteint de déformations osseuse et de fractures spontanées et chez lequel la calcémie normale contraste avec une augmentation exagérée de la calciurie, il faut penser à la possibilité de l'hyperthyroïdisme.

La recherche du métabolisme basal et de l'iodémie doit être de rigueur.

Si nous avons cité ce syndrome parmi les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'autres atteintes endocriniennes, c'est parce que la question est discutée de savoir si le trouble calcique dépend uniquement de l'hyperfonctionnement thyroïdien ou s'il n'existe pas une participation parathyroïdienne, dont le rôle dans le métabolisme du calcium est primordial.

Le retentissement de l'hyperthyroïdisme sur l'os se traduit plus rarement par des arthrites ou périarthrites. Ces cas ont été signalés, et SAINTON a publié quelques cas du rhumatisme au cours de l'hyperthyroïdisme chronique.

Si ces faits sont encore discutés, on a pu observer une guérison de ces malades par la thyroïdectomie.

La troisième forme associée de l'hyper- et hypothyroïdisme est également très discutée. Dans cette association, on peut voir se succéder chez le même sujet les signes de l'hypothyroïdisme (frilosité, cyanose, œdème et fourmillements) coexistant avec les signes basedowiens. Ces malades sont améliorés par une médication combinée de l'iode et d'extraits thyroïdiens.

Faut-il voir dans ces cas le phénomène de dysthyroïdie ou peut-être une atteinte pluriglandulaire à prédominance thyroïdienne? Autant d'hypothèses que rien ne permet de vérifier.

Les autres formes associées que nous citerons plus bas diffèrent de celles que nous venons de décrire, parce que l'hyperthyroïdisme se manifeste en même temps qu'un trouble d'une autre glande endocrine d'une façon très nette.

Commençons par l'association de l'hyperthyroïdisme et du diabète.

L'hyperfonctionnement thyroïdien s'accompagne toujours d'un trouble de la glycorégulation qui est mise en évidence par l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. Les recherches cliniques suivies d'une expérimentation sur l'animal ont démontré l'action hyperglycémiante de la thyroxine. Cette dernière active la transformation du

glycogène en glycose et épuise ainsi la réserve du foie en glycogène.

Les expériences de ZUNZ et LA BARRE faites sur les chiens ont démontré que l'action hyperglycémiant de la thyroxine s'exerce grâce à une décharge d'adrénaline.

L'association de l'hyperthyroïdisme avec le diabète d'origine langerhansienne est plus rare, de 1 % à 3 %. Elle se traduit en clinique par une glycosurie, l'hyperglycémie, la dénutrition azotée et l'acidose. Il n'y a pas de rapport direct entre la gravité du syndrome basedowien et celle du diabète, mais ces deux syndromes s'influencent mutuellement. Une malade de Marcel LABBÉ offrait des crises très nettes d'hyperthyroïdie, marquée par une exagération de la tachycardie, un gonflement du goître et des crises de diarrhée en même temps que par une exagération de la polyurie, de la polydypsie, de l'acidose et de la dénutrition azotée.

Sous l'influence du traitement iodé, la crise basedowienne s'amendait ainsi comme la crise diabétique.

Par ailleurs, on a cité de nombreuses observations d'où ressortait que le diabète était habituellement aggravé par l'hyperthyroïdisme.

L'association de l'hyperthyroïdisme et d'une maladie d'ADDISON est exceptionnelle. Le plus souvent, l'insuffisance surrénalienne apparaît après la maladie de BASEDOW. Certains auteurs se sont demandé s'il ne s'agissait pas d'une simple coïncidence.

D'autre part, les cas de mélanodermie que nous avons cités à propos de l'association de l'hyperthyroïdisme avec des troubles des phanères et de la peau, parlent en faveur d'une participation des surrénales.

SÉZARY a toutefois nié cette participation en évoquant la disparition de ces troubles après la thyroïdectomie et en démontrant que la mélanodermie fait partie d'un syndrome commun à d'autres glandes à sécrétion interne.

L'association de l'hyperthyroïdisme avec des troubles hépatiques est beaucoup plus fréquente. Très souvent, les accidents post-opératoires ou ceux apparaissant au cours des formes aiguës de la thyreo-toxicose sont dus aux lésions du foie.

Expérimentalement, on a pu constater les lésions hépatiques en pratiquant l'hyperthyroïdisme chez les animaux.

* Les lésions hépatiques sous la forme de cirrhose atrophique ou de l'atrophie jaune aiguë se voient dans les formes aiguës ou subaiguës de l'hyperthyroïdisme ou dans les formes chroniques évoluant depuis longtemps.

D'après YOUNG et WARFIELD, les lésions anatomiques qui correspondent aux altérations fonctionnelles existent dans 50 % de cas de l'hyperthyroïdisme.

La forme associée la plus intéressante est celle qui s'observe au cours de l'acromégalie. Tantôt les signes se réduisent à l'apparition d'un goître avec élévation du métabolisme basal, tantôt il s'y ajoute une exophtalmie unie ou bilatérale du type basedowien.

Les symptômes hyperthyroïdiens apparaissent d'habitude plusieurs années avant le début des déformations squelettiques de l'acromégalie. Marcel LABBÉ et JUSTIN-BESANÇON ont insisté sur le fait que l'exophtalmie est souvent marquée par le développement osseux.

CUSHING pense que l'exophtalmie qu'on observe au cours de l'acromégalie n'a rien de commun avec l'exophtalmie du type basedowien et qu'elle est due à l'hypertrophie du tissu inter-orbitaire, et qui n'est que le cas particulier de l'hypertrophie qu'on observe dans cette maladie.

Il est également difficile à savoir si le métabolisme basal, qui est élevé dans la moitié des cas de l'acromégalie, est dû à la thyroïde ou à l'hypophyse. Le goître appréciable existe dans 25 % de cas dans l'acromégalie. Le traitement iodé ne semble pas baisser le métabolisme basal de ces malades. L'interprétation de ces faits reste donc pour le moment difficile et incertaine.

Voici quelques données expérimentales faites sur les cobayes. L'injection quotidienne d'extrait antehypophysaire à l'animal provoque en 10 à 20 jours une exophtalmie du type basedowien. Ce principe exophtalmiant de l'antehypophyse provoque des modifications du côté de la thyroïde, qui s'hypertrophie, et l'animal maigrit. Si l'on continue des injections pendant des semaines, l'hypertyroïdie avec ses signes régresse et l'exophtalmie s'exagère.

Se basant sur ces faits, les expérimentateurs ont penché vers la théorie thyroïdienne de ces phénomènes. Une objection leur a été faite par FRIEDGOOD, qui n'a trouvé chez les cobayes que —9 exophtalmies sur 30 animaux en expérimentation. D'autres ont constaté que cette exophtalmie disparaissait sous l'influence d'anesthésique; ce phénomène est différent dans l'exophtalmie des basedowiens.

D'autres expérimentateurs ont constaté la présence dans les urines des acromégales de la thyreo-stimuline, tandis que chez les hyperthyroïdiens elle se trouve en quantité infime ou fait complètement défaut.

On est donc en droit de parler d'une participation accessoire de la glande thyroïde à un syndrome initialement hypophysaire.

Nous allons citer quelques observations caractérisées par l'association de l'hyperthyroïdisme avec d'autres manifestations endocriniennes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(M^{lle} GONAUD)

M^{me} Lan..., 38 ans, mariée et mère de deux enfants. Vers l'âge de 20 ans, sans raison apparente, note un amaigrissement progressif et l'apparition d'une émotivité marquée.

La base du cou augmente de volume. La malade présente des rougeurs fréquentes et des tremblements de mains. Mariage à 26 ans.

Petit à petit, les troubles fonctionnels augmentent en même temps qu'apparaissent les palpitations et l'essoufflement.

En août 1931, métabolisme basal égale plus 33,2 %. Un essai antérieur du traitement par hépatrol avait augmenté notablement la tendance aux rougeurs et a fait apparaître les bourdonnements d'oreille et la céphalée.

Le 15 février 1933, on note de l'exophtalmie, une coloration vultueuse du visage et du cou, un tremblement des mains. La malade se plaint d'insomnie.

A la palpation : le foie déborde légèrement les fausses côtes. La rate est percutable; la vésicule est doulou-

reuse à la pression. Présence des troubles intestinaux liés à une cholécystite chronique.

Un essai du traitement par le Lugol est mal toléré; un essai à l'hématoéthYROÏDINE n'apporte aucun soulagement appréciable.

Le 3 mars 1933, un examen oculaire montre*: un rétrécissement du champ visuel bitemporal pour le blanc, surtout net à l'œil gauche.

Une radiographie de la selle turcique indique qu'elle est normale mais de grandes dimensions. La recherche de la réaction des mélanophores dans l'urine est positive.

Le 26 mai, on institue un traitement par rayons X pénétrants sur l'hypophyse. 6 séances sont faites jusqu'au 20 mai, dont 3 de chaque côté. Au total, 3.000 R sont appliqués.

Le 13 mars, la malade accusait un certain soulagement: la céphalée du matin n'existe plus, l'émotivité s'atténue, la rougeur du visage tend à disparaître.

Le 20 mai, à la sixième séance, le pouls est 76. La tension artérielle est égale 150/90. L'état général est transformé; le sommeil est redevenu normal et calme. L'exophtalmie a disparu.

L'entourage de la malade confirme l'amélioration générale et la disparition de l'exophtalmie. A part un peu d'asthénie, le traitement est bien supporté. Le 12 juillet: le pouls 80, tension 150/90. M. B., égale plus 39,7 %.

Le bon état général se maintient toujours. Seules persistent les crises hépato-intestinales.

OBSERVATION II

(Service du Professeur LABBÉ)

M^{me} Ex..., 52 ans, entre le 5 mai 1928 dans le service du professeur Marcel LABBÉ, pour une maladie de BASEDOW avec diabète associé.

Le début du diabète remonte à 2 ans environ; il a été marqué par une augmentation rapide de l'appétit, de la soif et une polyurie de 3 litres. Mais c'est il y a 6 mois seulement que la constatation de la glycosurie et d'une acidose légère a permis de rattacher ces troubles à leur origine véritable.

Le syndrome basedowien paraît daté de 2 ans également. A cette époque, le cou de la malade s'est développé, son regard s'est modifié, un tremblement s'est installé et surtout des battements de cœur violents et irréguliers ont attiré l'attention. Pas plus que le diabète, la maladie basedowienne n'a été soignée à son début.

A l'entrée, on note : une polyurie à 3 litres 200 avec glycosurie à 78 grammes 5, réaction de LEGAL et GERHARDT fortement positives (corps acétoniques 20 grammes). Une exophtalmie très prononcée avec signes de GRAEFE et de MOEBIUS et pigmentation de paupières, auxquels s'ajoute un xanthelasma bilatéral typique (lequel a été ultérieurement très amélioré par la cryothérapie du Dr LORTAT JACOB); une tachycardie à 110 avec éré-

thisme cardiaque et légère arythmie extra-systolique; un tremblement variable selon les jours; une hypertrophie bilatérale symétrique des deux lobes thyroïdiens sans noyaux adénomateux. Poids : 38 kgs 600. Taille : 1 m. 51. Métabolisme basal : plus 30 %.

Du 5 au 10 mars, elle est soumise à un régime mixte contenant 49 grs d'hydrates de carbone totaux. La glycosurie reste élevée. La réaction de GERHARDT est toujours fortement positive et l'élimination quotidienne des corps cétoniques oscille entre 34,4 et 18,2.

Le 10 mars, M. B. égale plus 32 %. Du 10 au 20 mars, on ajoute au régime 40 gouttes de Lugol par jour.

Le 17 mars, la réserve alcaline est de 57,62 volumes de CO². Le 20 mars, on suspend le Lugol et on donne 40 unités cliniques par jour; l'acidose disparaît. Le 28 mars, le M. B. est de 39,86 (plus 13 %). Le 1^{er} avril, on abaisse l'insuline à 20 unités et, malgré la réduction du régime alimentaire, les traces d'acétone réapparaissent dans les urines. Le 8 avril, on fait une cure de légumes verts et la glycosurie disparaît. Le régime étant progressivement élargi, la glycosurie ne réapparaît pas. Cependant, le 24 avril, une nouvelle mesure de M. B. a fourni le chiffre de 50,17 (plus 43 %).

Le 25 avril, tout en maintenant l'insuline à la dose de 20 unités, on fait prendre à la malade 40 gouttes de Lugol. Le M. B. a baissé. Le 16 mai, la glycosurie réapparaît et les injections de l'insuline effacent de nouveau tout stigmate du diabète. Le 15 mai, on a supprimé le Lugol et le M. B. s'est relevé immédiatement.

OBSERVATION III

(ZIMMERN)

Femme de 56 ans. Basedow sévère, pouls 13-, K égale plus 64 p. 100 réduit à plus 30 p. 100 par le traitement iodé. Radiothérapie en mai et juin 1930 sur le corps thyroïde (plus de 5.000 R en trois séries et en trois champs, en cinq semaines). Etat inchangé deux mois plus tard : K n'égale plus que 54 p. 100.

Même état en décembre 1930. A ce moment, radiothérapie surrénale : série de 6 applications bilatérales à la dose de 400 R par champ et par séance. En mars 1931, amélioration considérable et reprise d'une vie normale. Reprise de poids, pouls à —98. K égale plus 21. Deux nouvelles séances de 4 séries de rayons X sur les surrénales à dater de mai de la même année. Revue en février 1932. Guérison apparente. Rétrocession de l'exophtalmie, pouls à 88, tremblement à peu près disparu. Reprise de 11 kgs, K égale plus 4.

ETUDE PATHOGENIQUE

L'hyperthyroïdien présente un déséquilibre de l'ensemble de son appareil endocrinien qui, suivant les cas, est plus ou moins intéressé. La question est de savoir si l'atteinte des autres glandes n'est que secondaire ou si les syndromes hyperthyroïdiens ne sont pas dès le début des syndromes polyglandulaires.

Parmi les participations glandulaires, on a invoqué tour à tour le thymus, les parathyroïdes et surtout les surrénales et l'hypophyse.

On a pu constater au cours des autopsies des hyperthyroïdiens la persistance du thymus avec ou sans hypertrophie. D'après KOCHER, l'hypertrophie du thymus se rencontrerait dans la moitié des cas et c'est à elle que seraient dus la dyspnée, les palpitations, l'oppression et les signes d'excitation. On est allé même jusqu'à émettre une théorie d'une origine thymique de la maladie de BASEDOW.

CAPELLE attribue certaines morts subites ou rapides chez les sujets opérés ou non, au thymus.

Pratiquement, les thymectomies n'ont jamais donné des résultats probants.

Moins sérieuse encore est la théorie parathyroïdienne. Si on peut invoquer les parathyroïdes pour expliquer les troubles du métabolisme calcique (nous l'avons fait dans notre étude clinique), les parathyroïdes ne mon-

trent pour ainsi dire jamais des lésions appréciables dans l'hyperthyroïdisme.

Nous allons diviser de suite l'étude de la corrélation thyro-surrénalienne en deux parties. Dans la première, nous envisagerons l'interaction de l'hyperthyroïdisme et de la médullo-surrénale, et plus tard celle de l'hyperthyroïdisme et de la cortico-surrénale.

CHAUFFARD et GIROT ont considéré la participation surrénalienne comme chaînon intermédiaire entre la thyroïde et le sympathique. La lésion thyroïdienne provoquerait l'hypersécrétion d'adrénaline, et son augmentation dans le sang agirait sur le sympathique. C'est cette action sur le sympathique qui explique les manifestations symptomatiques de l'hyperthyroïdisme.

Une autre théorie tend à prouver que la sécrétion thyroïdienne agit sur les surrénales et que celles-ci sensibilisent le système végétatif. Le moindre excès d'adrénaline pourrait déclencher des perturbations du sympathique. L'hyperthyroïdisme serait ainsi non une maladie de la glande thyroïde, mais dû aux perturbations de l'équilibre thyro-surrénalien. L'adrénaline serait l'agent des exacerbations aiguës de l'hyperthyroïdisme. Ainsi s'expliquerait le rôle des émotions, de la douleur, de l'effort physique, de l'infection et en général de toutes les causes d'une sécrétion exagérée d'adrénaline dans l'apparition des poussées aiguës de basedowisme. Certains effets expérimentaux obtenus par l'action combinée de l'adrénaline et de la thyroxine démontrent le rôle de l'association glandulaire. Effets sur les phanères, les expériences de SAINTON et SIMONET sur les gallinacés

(blanchissement des plumes) ou la chute des poils provoquée chez les lapins.

L'expérimentation a démontré qu'il est facile à réaliser une exophtalmie du type basedowien en combinant l'administration de thyroxine et celle d'adrénaline. SAINTON, DUDIER, HESSE et MARTIN ont obtenu l'exophtalmie chez une femme myxœdémateuse par une opothérapie intense combinée à l'injection d'adrénaline.

L'exophtalmie réalisée chez les chiens a donné le même résultat. Ces faits sont d'autant plus suggestifs que, pris à part la thyroxine et l'adrénaline, ils ne produisent qu'exceptionnellement l'exophtalmie.

La théorie thyro-surrénalienne présente à son actif les résultats heureux par la radiothérapie ou l'énervation des surrénales devant les résultats insuffisants de l'action directe sur la thyroïde.

Quant à l'interaction cortico-surrénalo-thyroïdienne, d'après MARINE, le trouble fondamental dans la thyrotoxicose est due à une insuffisance primitive de la substance corticale. La régulation des phénomènes d'oxydation disparaît, et c'est à ces faits qu'on doit rapporter l'élévation de la production thermique due à une sécrétion exagérée de la thyroxine.

MARINE avait proposé l'opothérapie par les extraits de la cortico-surrénale, qui détermine une chute du métabolisme basal avec une amélioration clinique considérable. D'après lui, l'action avantageuse est due à la cortine et non à la vitamine C, puisque l'acide n'augmente pas l'action favorable de la cortine dans l'hyperthyroïdisme.

ABELINE appuie partiellement MARINE quant à l'antagonisme entre la thyroxine et la cortine, au moins dans le métabolisme des glucides.

D'après sa théorie, la cortine devait arrêter l'influence de la thyreostimuline préhypophysaire sur la thyroïde.

Cette théorie n'est pas acceptée par d'autres auteurs qui apportent des expériences à l'appui. ELMER, GEDOSZ et SCHEPS, faisant leurs expériences sur les cobayes, ont constaté que les injections intra-péritonéales de la cortine ne modifient pas histologiquement la thyroïde. Que d'autre part, la cortine n'a pas d'action inhibitrice sur celle de la thyreostimuline préhypophysaire.

Ces auteurs réfutent l'hypothèse de MARINE quant à la cause de l'hyperthyroïdisme par l'atteinte primitive de la surrénale.

Peut-être quelques symptômes de l'hyperthyroïdisme (troubles cardiaques, affaiblissement musculaire) sont-ils dus à la lésion secondaire de la cortico-surrénale; l'administration de la cortine dans ces cas peut donner quelques succès symptomatiques sans pour cela avoir une action sur la thyreo-toxicose même.

Les rapports de l'hypophyse et de l'hyperthyroïdisme sont prouvés par une série de données expérimentales et cliniques et constituent les éléments de deux problèmes principaux que nous allons analyser.

La glande pituitaire tient sous son contrôle l'activité de la glande thyroïde, et son intervention s'effectue par l'intermédiaire d'un principe, la thyreostimuline, que l'on peut extraire du lobe glandulaire hypophysaire.

Les éléments de ce problème sont surtout d'ordre expérimental et pour une faible part anatomo-pathologiques. L'injection des extraits acides de l'antehypophyse provoque chez les lapins, les chiens ou les cobayes tous les symptômes de l'hyperthyroïdisme.

Le métabolisme basal s'élève de 30 à 50 % ainsi que l'iodémie; on observe en outre la tachycardie, l'irritabilité, l'amaigrissement et dans un tiers des cas l'exophtalmie comparable à celle que l'on observe au cours de la maladie de BASEDOW.

Les modifications histologiques rappellent celles de l'hyperthyroïdisme humain, hyperplasie épithéliale et vacuolisation de la colloïde. Les symptômes s'exagèrent pendant quelques jours, puis l'animal devient insensible aux injections de l'extrait hypophysaire. Mais si on poursuit les injections on remarque qu'au bout de plusieurs mois le métabolisme, qui avait été redescendu à la normale, augmente de nouveau et les autres symptômes réapparaissent.

Cette épreuve expérimentale reproduit d'une façon frappante l'évolution de l'hyperthyroïdisme chez l'homme.

L'action de l'hypophyse dans la production de l'exophtalmie joue un rôle de tout premier ordre. En effet, les expériences de MARINE et ROSEN ont démontré que, chez les animaux privés de leur corps thyroïde, l'injection de l'extrait antéhypophysaire produisait l'apparition de l'exophtalmie.

Ces données expérimentales qui ont abouti à la mise en évidence du principe hypophysaire stimulant la fonction thyroïdienne ont conduit les auteurs à envisager l'intervention de la glande pituitaire dans l'hyperthyroïdisme.

La présence des signes de l'hyperthyroïdisme (hypertension artérielle, troubles du métabolisme des hydrates de carbone) et les méthodes pour mettre en évidence les signes hypophysaires (recherche des hormones dans les urines, contraction du champ visuel, présence d'un œdème papillaire) démontrent suffisamment la sommation hormonale.

L'étude anatomo-pathologique de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdisme a démontré des lésions que l'on pouvait interpréter comme dues à une hyperactivité.

Les objections à l'origine hypophysaire de l'hyperthyroïdisme s'appuient sur certaines constatations. Ainsi les extraits hypophysaires n'ont jamais provoqué des goîtres, et les modifications de la selle turcique, de la papille et du champ visuel sont très souvent inexistantes.

D'autre part, la quantité de la thyreostimuline est d'une instabilité manifeste, de telle sorte que MERKLEN et ARON veulent distinguer deux types de l'hyperthyroïdisme, l'un primitif et l'autre dû à l'hypersecrétion hypophysaire.

Néanmoins, il semble logique, puisqu'on admet généralement la subordination physiologique de la thyroïde à l'hypophyse, d'accepter la traduction pathologique également.

Ce que nous savons actuellement des corrélations qui unissent l'hypophyse aux autres glandes à sécrétion interne, nous fait comprendre que l'hyperthyroïdisme ne serait que l'aboutissement d'une longue série de perturbations endocriniennes où la glande pituitaire jouerait un rôle.

TRAITEMENT

Le traitement médical est surtout réservé aux formes légères ou frustes dans lesquelles le métabolisme basal présente une élévation modérée.

La glande thyroïde présentant l'atteinte glandulaire principale au cours de l'hyperthyroïdisme, toute la thérapeutique consistera dans l'action directe sur le corps thyroïde. C'est l'électrothérapie, qui est de plus en plus abandonnée, mais surtout la radiothérapie et l'intervention chirurgicale.

La question que nous nous sommes posée dès le début de ce travail était de décrire les formes associées de l'hyperthyroïdisme et d'autres glandes endocrines. Nous croyons donc inutile d'insister sur le traitement déjà si bien étudié de l'hyperthyroïdisme. Ce qui nous intéresse, c'est d'exposer les tentatives chirurgicales ou radiothérapiques s'adressant à d'autres glandes endocrines que le corps thyroïde.

Les connexions inter-glandulaires sont très complexes et obscures; pourtant, certaines corrélations étudiées au point de vue expérimental et physio-pathologique ont permis de tirer les indications thérapeutiques. Il est normal alors de ne pas insister sur la thérapeutique thyroï-

dienne, mais de démontrer si le traitement d'autres glandes ne permet pas l'amélioration des symptômes thyrotoxiques.

L'intervention sur le thymus n'a pas trouvé de nombreux partisans. D'après L. BÉRARD, c'est une opération délicate qui n'est pas efficace et, associée à la thyreidec-tomie, n'améliore pas les résultats.

Il en est autrement avec la glande hypophysaire. Cette thérapeutique est basée sur les constatations de l'action hormonale hypophysaire sur l'hyperthyroïdisme. La thérapeutique a été appliquée ou exclusivement ou en combinaison avec la radiothérapie thyroïdienne.

Au cours du traitement, on a noté les effets heureux sur la tension artérielle, amélioration de l'état général, du métabolisme et de la tachycardie. Les essais thérapeutiques faits par cette méthode sont encore peu nombreux pour porter un jugement sur cette méthode. Il semble qu'on devrait essayer cette thérapeutique, car la radiothérapie hypophysaire est inoffensive, et devant les résultats incomplets ou négatifs recourir à d'autres moyens.

Les dix dernières années, quelques auteurs, en particulier CRILE, qui a décrit l'asthénie d'origine neuro-circulatoire, ont attiré l'attention sur les surrénales au cours de l'hyperthyroïdisme. CRILE faisait au début la surrénalectomie, qu'il a remplacée par l'énervation des deux surrénales. Grâce à cette intervention, le métabolisme basal est devenu normal et la tachycardie a disparu. Il

considère indiquée, dans les hyperthyroïdismes associés au diabète ou à l'hypertension, l'opération sur les surrénales au lieu de la thyroïdectomie.

ZIMMERN a essayé d'irradier les surrénales et il constata que cette irradiation n'agissait pas seulement sur les signes de la série sympathique, mais aussi sur les signes d'origine thyroïdienne, en particulier sur le métabolisme, l'exophtalmie et la tachycardie.

CONCLUSIONS

L'hyperthyroïdisme n'est pas un syndrome monoglandulaire, mais bien une atteinte de plusieurs glandes à sécrétion interne.

Parmi ces glandes, la thyroïde joue le rôle principal dans l'hyperthyroïdisme.

Les glandes surrénales et pituitaire jouent un rôle certain, comme le démontrent les faits cliniques et expérimentaux.

La participation d'autres glandes endocrines n'est pas encore démontrée d'une façon définitive, quoique certains faits cliniques font soupçonner un rôle indiscutable.

Le traitement de l'hyperthyroïdisme doit donc tenir compte de la participation pluriglandulaire, et les interventions sur les surrénales, ou l'irradiation de ces glandes et de l'hypophyse, doivent être essayées.

Vu : *Le Doyen,*
TIFFENEAU

Vu : *Le Président de Thèse,*
BERNARD

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président de Thèse,*

BIBLIOGRAPHIE

M^{me} Brazier et Prant. — Lancet, t. I, p. 125, janv. 1934.

Borchardt. — Klin. Vochenschr., t. VII, p. 1307, 5 août 1928.

Baniewicz. — Presse Méd., n° 19, p. 54, 8 mars 1939.

Bauer J. — Presse Méd., n° 11, p. 209, 5 février 1936.

Coldefy P. — Thèse de Paris, 1937.

Colson P. — Thèse de Lyon, 1934.

Crile G.-W. — New England J. Med., t. XCCVIII, p. 988, 28 juin 1928.

Crile G.-W. — Surg. Gyn. Obst., t. XLVIII, p. 371, mars 1929.

Delacroix. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, t. CXXXVII, p. 396, 28 mai 1933.

Donzelot. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, t. LIII, p. 289, 8 mars 1937.

Dreyfus G. — Thèse de Paris, 1930.

Dreyfus G. — Journ. de Méd. et de Chir. Prat., t. CII, p. 62, 25 janvier 1931.

Elmer, Gledosy et Scheps. — C. R. Soc. de Biol., t. CVIII, p. 1373, 1935.

Gaudier H. — Bull. Mém. Soc. Nat. de Chir., 7 mars 1934, p. 460.

Godard H. — Le Monde Méd., 15 janvier 1939, p. 51.

Gonand (M^{re}). — Thèse de Nancy, 1936.

Gley et Czarnecki. — Jour. de Physiologie et de Path. Gén., t. XXVIII, p. 357, juin 1930.

Gottlieb F. et Chachter. — Presse Méd., t. XLV, p. 277, 20 février 1937.

Labbé et Justin-Besançon. — Bul. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 5 juillet 1935.

Labbé et Gilbert-Dreyfus. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 21 janvier 1929.

Laubry Ch., Lenègre J. et Marie P. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 2 déc. 1938.

Lévi. — Revue Fr. de Gynéc. et d'Obst., t. 29, p. 362, avril 1934.

Lévi. — Clinique Paris, t. XXXI, p. 211, juillet 1936.

Lyall T. et Anderson F.-A. — Lancet, t. I, p. 1039-1043, 1^{er} mai 1937.

Loeb L., Bassel R.-B. et Friedman H. — Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd., t. 28, p. 200, déc. 1930.

Marine D. — J. A. M. A., t. CIV, p. 250, 1935.

Marine D. et Rosen S.-H. — Proc. Soc. Expér. Biol. et Méd., t. XXX, p. 901, avril 1933.

Merklen P. et Aron E. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, t. XLIX, p. 882, 3 juillet 1933.

Puech-Guiral A. — Thèse de Paris, 1938.

Rivoire. — Presse médicale, t. XLII, p. 1466, 19 sept. 1934.

Roland H. — Thèse de Lyon, 1929.

Sabouraud R. — Médecine, t. IX, p. 117, nov. 1927.

Sainton P. et Hesse D. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, t. XLVII, p. 1856, 14 déc. 1931.

Sézary et Lefèvre. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, t. LIV, p. 1391, 17 nov. 1930.

Simonds J.-P. et Brandes W.-W. — Arch. of Path., t. IX, p. 445, fév. 1930.

Zaliouk. — Thèse de Paris, 1928.

Zimmern. — Monde Médical, n° 831, p. 813, 15 juillet 1933.

Zimmern, Chavany et Brunet. — Bull. Mém. Soc. de Radiol. méd. de France, t. XX, p. 201, avril 1932.

